

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 免疫難病に対する先駆的治療薬開発—生物製剤を中心とした早期臨床試験拠点の医・薬集学的整備による FIM の実施と POC の確立
2. 研究開発代表者： 氏名 竹内 勤 慶應義塾大学病院 病院長（当該年度 3 月 31 日時点の所属）
3. 研究開発の成果

【1】研究要旨

慶應義塾大学病院は免疫統括医療センターにおける免疫難病の集学的診療・研究体制を確立してきた。臨床研究推進センター内には臨床研究の包括的支援体制を確立し、免疫難病に特化した早期臨床試験専用病棟を設置し、先駆的免疫治療薬の FIH (first in human) 試験を含めた早期・探索的臨床試験を実施可能とする臨床研究の基盤整備を推し進めてきた。この基盤を活用して、後述の三領域における新規治療法の開発を促進してきた。第一に、重症潰瘍性大腸炎に対する粘膜再生治療の FIH 試験実施に向けて、内視鏡による粘膜移植技術と GMP 準拠の幹細胞培養法を確立した。第二に、慢性移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) に対するトラニラストの効能に関する知見に基づき、慢性 GVHD の抗炎症・抗繊維化・抗上皮間葉転換効果を検証するための臨床試験を実施した。第三に、成人スティル病に対するトシリズマブの医師主導型治験を計画、実施した。また、本事業によって整備された臨床研究病棟を活用して、クローン病の患者を対象とする第一相試験（企業治験）、関節リウマチの患者を対象とする第一相試験（企業治験）などを実施してきた。

【2】研究目的

生物製剤や新規化合物は、自己免疫疾患に対して顕著な効果を示すものもあるが、新たな薬剤の開発や、すでに有効性が確立している薬剤の他の免疫難病への適応拡大を目的とした臨床開発は一般的に容易ではない。本事業の目的は、消化器内科領域、リウマチ内科領域において、新規薬剤の開発、あるいは既存薬剤の適応拡大のために、各領域における候補化合物等の非臨床試験の充実、ならびに臨床試験の推進である。（注：化合物は一般的に生物製剤ではありません。例えばトシリズマブは生物製剤ですが、トラニラストは生物製剤ではなく化合物です）

【3】研究方法

（1）消化器内科（2）リウマチ内科（3）先端医科学研究所の3グループが、それぞれ独立した研究方法および対象疾患に取り組み、研究開発ステージも異なる。したがって、それぞれのグループの作成する分担報告書に詳述する。

【4】研究結果

詳細は各グループの分担研究報告書に示すが、各領域で最終決定した開発候補化合物等について、2つの治験と POC 取得のための臨床試験の実施に漕ぎ付けた。また GMP 準拠の細胞培養を可能にし、非臨床で内視鏡を用いた粘膜移植に成功し、非臨床試験モデルを確立した。

【5】考察

各領域で決定した開発候補化合物等は、適宜医薬品医療機器総合機構（PMDA）と薬事戦略相談を実施した。対象疾患における臨床試験の準備・開始、および非臨床試験の補完については、対面助言の結果にしたがって進めてきた。いずれの研究計画においても、規制要件と実施費用、行程表に配慮した効率的

計画の立案に加えて、知的財産権を確保した上で、産学連携を活用して、実現性の高い出口戦略を緻密に描くことが、成功裡にプロジェクトを遂行する上での課題であると考えられた。

【6】結論

いずれの臨床試験、治験ともに着実に進捗している。未だ試験の終了、治療薬の上市には至っていないものの、企業導出を含む出口戦略に結びつける段階に至っていると考えている。免疫難病に特化した早期・探索的臨床試験拠点整備事業、ならびに橋渡し拠点整備事業によって、臨床研究推進センターは基礎研究から臨床開発研究まで、首尾一貫した包括的支援体制が整い、そこに蓄積された研究開発の知識・技術は、一括管理している学内外の多領域のシーズの開発推進に応用できるものと考えている。今後更に同センターを発展拡充し、その総力を結集して、治療薬の開発に貢献したい。

【7】研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
- 一覧の通り

【8】健康危険情報

特になし

【9】知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. シーズ B については特許取得：開発企業にて特許取得済み
2. 実用新案登録：未定